

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REQU 25 JUN 2003

OMPI PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 24 612.2

Anmeldetag:

4. Juni 2002

Anmelder/Inhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
Andernach/DE

Bezeichnung:

Wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitungen mit ver-
besserter chemischer Stabilität, und Verfahren zu
deren Herstellung

IPC:

A 61 K 9/26

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Eber

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitungen mit verbesserter chemischer Stabilität, und Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitungen, die zur Applikation in der Mundhöhle und zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen verwendet werden können, und die sich durch eine verbesserte chemische Stabilität auszeichnen.
- 10 Die Erfindung erstreckt sich ferner auf Herstellungsverfahren, mittels welcher wirkstoffhaltige Filme der genannten Art erhalten werden können.

15 Wirkstoffhaltige Filme weisen im allgemeinen eine Matrix auf, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält. In dieser Polymermatrix ist mindestens ein Wirkstoff, z. B. ein Arzneistoff, in gelöster oder dispergierter Form enthalten. Häufig werden der Matrix verschiedenartige weitere Hilfsstoffe oder Zusatzstoffe zugesetzt, beispielsweise zur Einstellung verschiedener physikalischer oder pharmazeutischer Parameter. Derartige filmförmige Zubereitungen sind in der Lage, die enthaltenen Wirkstoffe am Applikationsort, beispielsweise in der Mundhöhle, freizusetzen, so daß sie vom Organismus resorbiert werden können.

20

Viele pharmazeutische Wirkstoffe sind chemisch instabil und können in Abbauprodukte zerfallen, beispielsweise durch längere Lagerung. Durch diese Abbaureaktionen wird die anfänglich vorhandene Wirkstoffmenge verringert, und die gebildeten Abbauprodukte können toxikologisch bedenklich sein. Infolge dieser Abbaureaktionen wird deshalb die Haltbarkeit der Arzneiformen verringert.

30

Für diese Abbaureaktionen sind einerseits bestimmte physikalische Parameter verantwortlich (z. B. Temperatur, Lichteinwirkung), andererseits aber auch die chemische Zusammensetzung der pharmazeutischen Zusammensetzung.

35

Unter den Abbaureaktionen sind vor allem oxidative Reaktionen zu erwähnen; diese treten besonders stark ausgeprägt in Gegenwart von aktivem Sauerstoff, z. B. in Gegenwart von Peroxiden, auf. Dabei handelt es sich um Autoxidationsreaktionen, die als Kettenreaktionen ablaufen. Derartige Autoxidationsprozesse und die zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Bei filmförmigen Zubereitungen ist in besonderem Maße mit dem Auftreten unerwünschter oxidativer Prozesse zu rechnen, da diese eine relative große Oberfläche aufweisen, die dem Angriff des Luftsauerstoffs ausgesetzt sein kann.

Um derartige Abbaureaktionen zu unterdrücken, werden derartige Arzneiformen üblicherweise unter Sauerstoffausschluß, z. B. unter einer Stickstoffatmosphäre, hergestellt und verpackt, oder es werden Antioxidantien verwendet.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen bei längerer Lagerung von filmförmigen wirkstoffhaltigen Zubereitungen eine mehr oder weniger starke Abnahme des Wirkstoffgehalts eintritt, insbesondere dann, wenn es sich um oxidationsempfindliche Wirkstoffe handelt.

Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand deshalb darin, filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitungen der im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Art anzugeben, die eine verbesserte Wirkstoff-Stabilität aufweisen. Ferner bestand die Aufgabe darin, Verfahren aufzuzeigen, welche die Herstellung solcher Zubereitungen ermöglichen.

Überraschenderweise wird diese Aufgabe durch Zubereitungen und Herstellungsverfahren gemäß den vorliegenden Ansprüchen gelöst.

Erfindungsgemäß läßt sich die Wirkstoffstabilität bei den genannten filmförmigen Zubereitungen dadurch verbessern,

indem die Peroxidzahl der Zubereitung bei der Herstellung auf einen Wert von höchstens 40, vorzugsweise höchstens 15, insbesondere von höchstens 5 eingestellt wird.

- 5 Die Peroxidzahl ist ein Maß für den Gehalt an Peroxiden; sie gibt die Menge an Milli-Äquivalenten aktiven Sauerstoffs pro kg einer Substanz an. Aufgrund der Begrenzung der Peroxidzahl auf einen Höchstwert von 40, vorzugsweise von 15 und insbesondere von 5, sind die erfindungsgemäßen
10 filmförmigen Zubereitungen im wesentlichen frei von aktivem Sauerstoff.

Unter "aktivem Sauerstoff" wird Sauerstoff verstanden, der eine Oxidationsstufe aufweist, die größer als -2 ist. Insbesondere umfaßt dieser Begriff molekularen Sauerstoff so-
15 wie Peroxide der allgemeinen Struktur $R-O-O-R'$, worin R und R' H-Atome sind, oder R ein Alkylrest und R' ein H-Atom ist, oder R und R' Alkylreste sind, wobei R und R' identisch oder verschieden sein können.

20 Es hat sich gezeigt, daß eine akzeptable, über Monate andauernde Lagerstabilität nur erreicht werden kann, wenn der relative Anteil des aktiven Sauerstoffs den Wert von 2 Gew.-% nicht übersteigt. Beispielsweise kann eine wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitung ("wafer") 200 mg eines
25 Wirkstoffs mit einem Molekulargewicht von 250 Dalton enthalten, welches 0,8 mMol Wirkstoff entspricht. Der Anteil des aktiven Sauerstoffs darf in diesem Fall nicht mehr als 2 % dieses Wertes betragen, d. h. ein Gehalt von 0,016 mMol
30 aktiven Sauerstoffs darf nicht überschritten werden. Dieser Wert entspricht einer Peroxidzahl von ca. 30. Bei dem genannten Wafer kann es sich beispielsweise um einen lutschbaren Wafer mit einem Flächengewicht von 500 g/m² und einer Wirkstoffbeladung von 40 % handeln, mit einer Flächenaus-
35 dehnung von 10 cm².

Im Falle von dünneren, schnell freisetzenden Wafern mit einer niedrigeren Wirkstoffbeladung ergibt sich eine entsprechend niedrigere Obergrenze für Gehalt an aktivem Sauerstoff. Wenn der vorstehend erwähnte Wirkstoff (Molekulargewicht 250 Dalton) in einer Menge von 14 mg in einem Wafer enthalten ist, entspricht dies 0,056 mMol Wirkstoff, und folglich darf der Gehalt an aktivem Sauerstoff den Wert von 0,001 mMol (entsprechend 2 %) nicht überschreiten. Dies entspricht einer Peroxidzahl von ca. 14. Der genannte Wafer kann beispielsweise ein Flächengewicht von 70 g/ m² und eine Wirkstoffbeladung von 20 Gew.-% aufweisen, wobei das Eigengewicht eines einzelnen Systems (Wafer) 70 mg beträgt.

Für die Bestimmung der Peroxidzahl gibt es verschiedene bekannte Methoden.

(A) Am gebräuchlichsten ist die Umsetzung einer definierten Menge der zu testenden Substanz in einer Chloroform/Eisessig-Lösung mit einem Überschuß an Iodid-Ionen und anschließender Rücktitration des gebildeten Iods mit Natriumthiosulfat.

(B) Weniger gebräuchlich und auf wässrige Lösungen beschränkt ist die Umsetzung der zu testenden Substanz mit Titan(IV)-Ionen und die photometrische Bestimmung des sich bildenden Peroxokomplexes.

(C) Besonders einfach durchzuführen ist ein semiquantitativer Peroxid-Test mit kommerziell erhältlichen Teststäbchen.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die bei der Herstellung der filmförmigen Zubereitungen verwendeten Rohstoffe oder Formulierungsbestandteile im Ausgangszustand häufig relativ hohe Konzentrationen an Hydroperoxiden und Peroxiden aufweisen. Dies trifft häufig auf Polymere, Lösungsmittel und bestimmte Zusatzstoffe (z. B. Permeations-Enhancer) zu. Begünstigt durch die Gegenwart von Luftsauerstoff und Schwermetall-Verunreinigungen, kommt es zu Radikal-

Kettenreaktionen, in deren Verlauf bestimmte Bindungen in Wirkstoffmolekülen angegriffen werden, z. B. C-H-Bindungen in Benzyl- oder Allylstellung, tertiäre C-H-Bindungen und C-H-Bindungen in der Nähe von Ethersauerstoffatomen. Wirkstoffmoleküle, die über solche Gruppen verfügen, sind in besonderem Maße durch Peroxid-Angriff gefährdet.

Durch die erfindungsgemäß vorgeschlagene Verminderung der Peroxidzahl in der Zubereitung läßt sich die durch Radikalkettenreaktionen verursachte Wirkstoffinstabilität wesentlich wirksamer unterdrücken, als dies durch die bekannten Maßnahmen - Zusatz von Antioxidantien, Stickstoff-Atmosphäre - möglich ist. Der Grund hierfür ist vermutlich, daß der Zusatz von Antioxidantien oder Stabilisatoren dann nicht mehr wirksam ist, wenn schon die verwendeten Ausgangsmaterialien bzw. Formulierungsbestandteile relativ hohe Konzentrationen an Peroxiden bzw. Hydroperoxid-Radikalen enthalten.

Grundsätzlich läßt sich die Peroxidzahl der hergestellten filmförmigen Zubereitungen nach den oben beschriebenen Methoden (A) oder (B) bestimmen. Allerdings kann es unter Umständen schwierig sein, eine ausreichende Menge der zu testenden filmförmigen Zubereitung in einer nicht zu großen Menge des angegebenen Lösemittels zu lösen.

Zur Vereinfachung wird deshalb vorzugsweise so vorgegangen, daß der Peroxid-Gehalt eines jeden Formulierungsbestandteils der filmförmigen Zusammensetzung einzeln bestimmt wird (beispielsweise nach einer der oben angegebenen Methoden), und anschließend die Peroxidzahl der Zusammensetzung berechnet wird, wobei die Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile entsprechend ihrem prozentualen Anteil an der Zusammensetzung gewichtet und schließlich addiert werden; diese Summe stellt die Gesamt-Peroxidzahl der Zusammensetzung dar. Bei der Berechnung der Gesamt-Peroxid-

zahl ist auch der Peroxid-Gehalt der bei der Herstellung verwendeten Lösemittel zu berücksichtigen.

Die Berechnung der Gesamt-Peroxidzahl wird durch folgendes Rechenbeispiel veranschaulicht:

Eine filmförmige Zusammensetzung besteht aus drei Formulierungsbestandteilen X, Y und Z, wobei der Anteil von X 70 Gew.-%, der Anteil von Y 20 Gew.-% und der Anteil von Z 10 Gew.-% beträgt. Für Bestandteil X wurde eine Peroxidzahl von 10 bestimmt, im Falle von Y und Z beträgt die Peroxidzahl 15 bzw. 30.

Die Gesamt-Peroxidzahl berechnet sich wie folgt:

$$(10 \times 70/100) + (15 \times 20/100) + (30 \times 10/100) = 7 + 3 + 3 = 13.$$

Wie ersichtlich, werden die Peroxidzahlen der einzelnen Bestandteile mit einem Faktor gewichtet, der ihrem prozentualen Anteil an der Zusammensetzung entspricht.

Um die Stabilität der in den filmförmigen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffe weiter zu verbessern, ist nach einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß die Zusammensetzung mindestens ein Antioxidans enthält. In Betracht kommen insbesondere Antioxidantien aus Gruppe, die Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Natriumsulfit, Natriumdisulfit, Natrium-metabisulfit, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Tocopherole (Vitamin E), Tocopherolacetat, Vitamin A, Propylgallat, Octylgallat, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol umfaßt. Daneben kommen auch viele Antioxidantien in Betracht, die in der Lebensmittelindustrie eingesetzt werden. Die Konzentration dieser Stoffe beträgt vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 Gew.-%, jeweils bezogen auf die filmförmige Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zusammensetzungen weisen eine Polymermatrix auf, die einschichtig oder auch mehr-

schichtig sein kann; in jedem Fall ist mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig. Die Polymermatrix enthält mindestens ein Polymer, oder ein Polymergemisch, als Grundsubstanz(en). Der Polymer-Anteil beträgt vorzugsweise 10 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 25-85 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte filmförmige Zusammensetzung.

Die Dicke der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Filme liegt vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1 mm.

Für die Herstellung der Polymermatrix werden insbesondere folgende Polymere bevorzugt: Cellulose-Ether, insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethyl-Cellulose, Gemische von Cellulose-Ethern, sowie Celluloseacetat, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alginate, Pectine, Gelatine, Stärke, und natürliche Gummen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, das/die aus der Gruppe der hydrophilen, wasserlöslichen oder in wässrigen Medien zerfallsfähigen Polymere ausgewählt ist/sind. Auf diese Weise kann die Wirkstoff-Freisetzung aus der Zusammensetzung durch die Löslichkeit bzw. durch die Zerfallsfähigkeit in wässrigen Medien, z. B. in Körperflüssigkeiten, gesteuert werden. Beispielsweise können die Filme wahlweise als schnell oder als langsam freisetzende Systeme formuliert werden.

Als hydrophile, wasserlösliche oder in wässrigen Medien zerfallsfähige Polymere kommen insbesondere in Betracht: Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Po-

lyvinylpyrrolidon, Polyacrylate, wasserlösliche Polysaccharide, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine, Proteine, vorzugsweise gelbildende Proteine, insbesondere Gelatine.

5

Ferner ist gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß zumindest eine Schicht oder zumindest eine Oberfläche der Zubereitung mukoadhäsive Eigenschaften aufweist.

10

Die mucoadhäsiven Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt. Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung

15

sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht:

Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose,

20

Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate.

25

Als Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten sind, kommen grundsätzlich alle pharmazeutischen Wirkstoffe in Betracht, sowie alle anderen Wirkstoffe, die geeignet sind, in physiologische Vorgänge bei Mensch oder Tier einzugreifen.

30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Verabreichung von Wirkstoffen, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in erhöhtem Maße für oxidative Abbaureaktionen empfänglich sind. Hierzu gehören vor allem Wirkstoffmoleküle, die über mindestens eine der folgenden Teilstrukturen verfügen:

35

- sekundäre oder tertiäre Aminogruppen

- C=C-Doppelbindungen, konjugierte Doppelbindungen
- C-H-Gruppen in Allylstellung
- benzyllische C-H-Gruppen
- tertiäre C-H-Gruppen
- 5 - Sulfid-, Thioether- oder Sulfoxidgruppen.

Beispiele für solche Wirkstoffe sind: Steroide wie 17-beta-Estradiol, heterozyklische Verbindungen wie Dihydropyridine (z. B. Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ), Nico-
 10 tin, (-)-5,6,7,8,-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol, aromatische Verbindungen, insbesondere substituierte aromatische Verbindungen (z. B. Adrenalin, Salizylsäure und -derivate, Phenothiazine); sauerstoffempfindliche Biopolymere, Proteine, oxidationsanfällige
 15 Stoffe wie Amine, Hydroxylamine, Alkohole und Aldehyde.

Zur Erzielung bestimmter Wirkungen oder zur Modulation der chemischen oder physikalischen Eigenschaften kann es vorteilhaft sein, wenn die filmförmigen Zubereitungen einen
 20 oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Farbstoffe und Pigmente, Zerfallsförderer, Netzmittel, resorptions- oder permeationsfördernden Substanzen, pH-Regulatoren, Füllstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe und Süßstoffe. Hierfür geeignete pharmazeutisch
 25 verträgliche Stoffe sind dem Fachmann bekannt. Diese Zusatzstoffe können vorzugsweise in einer Gesamtkonzentration von bis zu 50 Gew.-% enthalten sein, insbesondere in einer Gesamtkonzentration von 1,0 bis 15 Gew.-%.

30 Als Weichmacher kommen beispielsweise solche aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, Alkohole (insbesondere höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol), Triglyceride, mehrwertige Alkohole, Carbonsäuren, Derivate von Carbonsäuren, Ether, Ester (z. B. Diethylphthalat, n-Butyladipat,
 35 Citronensäure-Ester) und Amine in Betracht.

Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften kann die Wirkstoffmatrix Füllstoffe enthalten, beispielsweise Titan-
dioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, feinverteiltes Sili-
ciumdioxid oder Maisstärke.

5 Als Resorptions- oder Permeationsbeschleuniger (Enhancer)
eignen sich insbesondere Stoffe, die ausgewählt sind aus
der Gruppe, die folgende Stoffe bzw. Stoffklassen umfaßt:
10 gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Fettsäure-Ester,
(z. B. Ölsäureethylester, Ölsäuremethylester, Laurinsäure-
methylester, Laurinsäureethylester, Adipinsäuremethylester,
Adipinsäureethylester), geradkettige oder verzweigte Fett-
alkohole bzw. deren Ester, insbesondere Ester mit Essigsäu-
15 re oder Milchsäure (z. B. Ethyloleat, Ethyllaurat, Ethyl-
palmitat, Ethyllactat, Propyllactat, Propylpalmitat, Pro-
pyllaurat, Propyloleat), mehrwertige aliphatische Alkohole
oder Polyethylenglykole, Sorbitanfettsäureester und deren
durch Ethoxylierung erhältlichen Derivate, Fettalkohol-
20 ethoxylate, Polyoxyethylenfettsäureester; Laurinsäurediet-
hanolamid, Ölsäurediethanolamid, Kokosfettsäurediethanola-
mid, D-alpha-Tocopherol, Laurinsäurehexylester, 2-Octyl-
dodecanol, Dexpanthenol, Isopropylidenglycerol, Transcutol
(= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-
Toluolamid), Solketal, Ethanol, 1,2-Propandiol oder andere
kurzkettige Alkohole (d. h. Alkohole mit bis zu 6 C-Atomen),
sowie Menthol und andere ätherische Öle oder Bestand-
teile ätherischer Öle. Um den Wirkstoff-Flux zu optimieren,
30 können auch Kombinationen zweier oder mehrerer Enhancer
eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich in vorteil-
hafter Weise zur transmukosalen Verabreichung von Arznei-
stoffen, beispielsweise über die Mundschleimhaut, aber auch
35 an andere Schleimhautoberflächen des Körpers. Durch die mu-
koadhäsiven Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Filmschicht

kann eine kontrollierte Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum hinweg erfolgen. Die filmförmigen Zubereitungen können vorzugsweise zur Freisetzung von Wirkstoffen oder anderen Stoffen, z.B. von Geschmacks- oder Aromastoffen, in der Mundhöhle eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können ferner auch als orale Darreichungsformen verwendet werden, welche die Freisetzung und/oder Resorption von pharmazeutischen Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt ermöglichen. Beispielsweise kann im Falle von lutschbaren filmförmigen Zubereitungen die beim Lutschen entstehende wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension geschluckt und anschließend im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Als lutschbare wirkstoffhaltige Systeme werden bevorzugt relativ dicke Filme verwendet, vorzugsweise mit einer Dicke von bis zu 5 mm, insbesondere von 0,5 bis 5 mm.

Die Erfindung umfaßt aber auch solche orale filmförmige Arzneiformen, die zum Schlucken bestimmt sind und bei denen die Wirkstofffreisetzung im wesentlichen erst im Gastrointestinaltrakt einsetzt. Dies schließt auch solche filmförmige wirkstoffhaltige System mit ein, die nach oraler Verabreichung zunächst in der Mundhöhle in Bruchstücke zerfallen, die dann geschluckt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Herstellungsverfahren, mittels derer filmförmige Zubereitungen der vorstehend genannten Art erhalten werden können.

Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung auf die Weise, daß in einem ersten Schritt die Peroxidzahl eines jeden der für die Herstellung der Zubereitung gemäß Rezeptur vorgesehenen Formulierungsbestandteile (einschließlich der verwendeten Lösemittel) bestimmt wird.

Anschließend werden in einem weiteren Schritt die Formulierungsbestandteile in der Weise ausgewählt, daß die Summe der Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile

höchstens 40 beträgt, wobei die Peroxidzahl eines jeden Formulierungsbestandteils entsprechend dem prozentualen Anteil dieses Bestandteils an der Zubereitung gewichtet wird.

- 5 Aus diesen so ausgewählten Formulierungsbestandteilen wird eine Lösung, Dispersion oder Schmelze hergestellt, welche den/die freizusetzenden Wirkstoff(e) enthält.

Diese Lösung, Dispersion oder Schmelze wird durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren auf eine
10 inerte Unterlage beschichtet und getrocknet oder abkühlen lassen, wodurch eine Filmschicht gebildet wird.

- Falls sich bei der Bestimmung der Peroxidzahlen der einzelnen Komponenten herausstellt, daß ein zu hoher Peroxid-
15 Gehalt vorliegt, so kann entweder ein Ersatzstoff für diese Komponente (z. B. ein Rohstoff eines anderen Herstellers) ausgewählt werden, der möglicherweise eine niedrigere Peroxidzahl aufweist, oder der betreffende Formulierungsbestandteil wird einer Behandlung unterworfen, welche geeignet ist, den Peroxid-Gehalt zu vermindern. Hierzu kommt eine Behandlung mit Reduktionsmittel(n) in Betracht, beispielsweise mit einem anorganischen Sulfit oder Hydrogensulfit, vorzugsweise mit Natriumsulfit oder Natriumhydrogensulfit, jeweils in wässriger Lösung (z. B. 5 bis 30 Gew.-%). Der betreffende Formulierungsbestandteil wird dabei in einer alkoholischen Lösung, vorzugsweise in methanolischer oder ethanolischer Lösung, mit der genannten wässrigen Lösung des Reduktionsmittels versetzt. Durch diese
20 Behandlung werden die anwesenden Peroxide in schneller Reaktion problemlos zerstört.

- Abhängig von den Lösungseigenschaften des zu behandelnden Bestandteils kann dieser auch in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst werden, oder in einem Alkohol-Wasser-Gemisch. Falls es sich bei dem zu behandelnden Formulierungsbestandteil oder Hilfsstoff um eine Flüssigkeit handelt (z. B. Lösemittel), kann die Behandlung in der Weise erfolgen, daß
35

diese Flüssigkeit direkt mit einer wässrigen Lösung des Reduktionsmittels (z. B. Natriumsulfit) versetzt wird.

Die Verwendung von Natriumsulfit bzw. Natriumhydrogensulfit ist besonders vorteilhaft, da es sich hierbei um pharmazeutisch erlaubte Hilfsstoffe handelt, so daß eine spätere Abtrennung nicht erforderlich ist.

Falls es zur Ausfällung von Reaktionsprodukten kommt, können diese durch Zentrifugation, Sedimentation oder Filtration abgetrennt werden.

Nach dieser Behandlung sind die Materialien praktisch frei von Peroxiden und können selbst bei vorheriger erheblichen Belastung bedenkenlos eingesetzt werden. Eine zusätzliche Verbesserung der Stabilität kann durch den Zusatz von Antioxidantien erreicht werden, die die Bildung von neuen Peroxiden während der Lagerung der Systeme unterdrücken bzw. verlangsamen.

Die Erfindung und ihre vorteilhaften Eigenschaften werden durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Es wurden filmförmige Zubereitungen nach folgenden Rezepturen hergestellt:

Beispiel 1:

Ethanol/ Wasser

Nikotin 15%

HPMC 79,998%

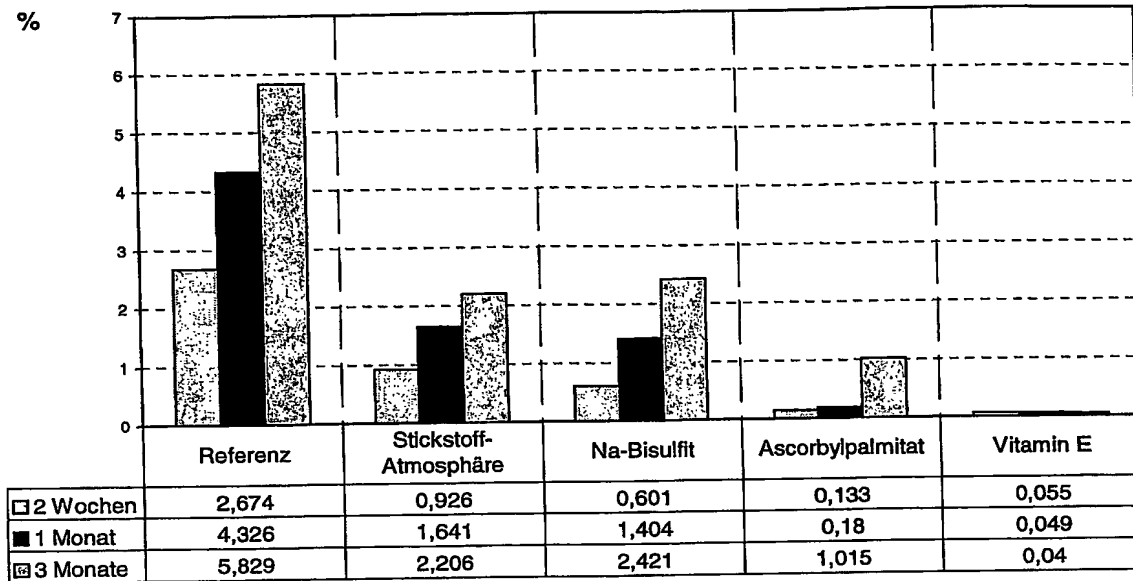
Menthol 5%

Ascorbylpalmitat 0,002 %

Beispiel 2:**Ethanol/ Wasser****Nikotin 15%****HPMC 79,99%**5 **Menthol 5%****Natriumdisulfit 0,01 %****Beispiel 3:****Ethanol/ Wasser**10 **Nikotin 15%****HPMC 79,95%****Menthol 5%****Vitamin E 0,05 %**15 **Vergleichsbeispiel:****wie Beispiel 1, jedoch ohne Ascorbylpalmitat.**

Filmförmige Zubereitungen mit den in den Beispielen angegebenen Zusammensetzungen wurden einem Stabilitäts-Test unterzogen. Hierbei wurden die Filme bei 40 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75 % gelagert und in bestimmten Zeitabständen (2 Wochen, 1 Monat, 3 Monate) die durch oxidative Prozesse bedingte Verringerung des Wirkstoffgehalts bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 dargestellt, wobei die Prozentwerte den Gehalt an Abbauprodukten, bezogen auf den Gehalt an aktiver Substanz (Wirkstoff), angeben.

Fig. 1



Ansprüche

1. Filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitung zur Applikation in der Mundhöhle oder zur trans mukosalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Peroxid-Zahl aufweist, die höchstens 40 beträgt.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Peroxid-Zahl aufweist, die höchstens 15, vorzugsweise höchstens 5 beträgt.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen frei ist von aktivem Sauerstoff, wobei sich der Begriff "aktiver Sauerstoff" auf molekularen Sauerstoff sowie auf sauerstoffhaltige Verbindungen bezieht, in denen Sauerstoff eine höhere Oxidationsstufe als -2 aufweist, insbesondere Peroxide mit der allgemeinen Struktur $R-O-O-R'$, worin R und R' aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylresten und Wasserstoff besteht, und wobei R und R' gleich oder verschieden sein können.

4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Antioxidans enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Natriumsulfit, Natriumdisulfit, Natrium-metabisulfit, Tocopherole (Vitamin E), Tocopherolacetat, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Vitamin A, Propylgallat, Octylgallat, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol umfaßt.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Antioxidans / der Antioxidantien 0,001 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 3 Gew.-% beträgt.

6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine ein- oder mehrschichtige Polymermatrix aufweist, wobei mindestens eine Schicht
5 wirkstoffhaltig ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,
daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, die aus
der Gruppe ausgewählt ist/sind, welche Cellulose-Ether,
10 insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Gemischen von Cellulose-Ethern, sowie Celluloseacetat, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere,
15 Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alginate, Pectine, Gelatine, Stärke, und natürliche Gummen umfaßt.

8. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,
20 daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, das/die aus der Gruppe der hydrophilen, wasserlöslichen oder in wässrigen Medien zerfallsfähigen Polymere ausgewählt ist/sind, vorzugsweise aus der Gruppe, welche Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose,
25 sowie Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylate, wasserlösliche Polysaccharide, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine, Proteine, vorzugsweise gelbildende Proteine, insbesondere Gelatine, umfaßt.
30

9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Schicht oder zumindest eine Oberfläche der Zubereitung mukoadhäsive Eigenschaften aufweist.
35

10. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Zusatzstoffe enthält, ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Farbstoffe und Pigmente, Zerfallsförderer, Netzmittel, resorptions- oder permeationsfördernden Substanzen, pH-Regulatoren, Füllstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe und Süßstoffe.
- 10 11. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff enthält, der aufgrund seiner chemischen Struktur für einen Angriff durch Peroxidradikale empfänglich ist.
- 15 12. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur transmukosalen Verabreichung von Arzneimittelwirkstoffen, vorzugsweise zur Applikation in der Mundhöhle.
- 20 13. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche als orale Darreichungsform zur Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt.
- 25 14. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Freisetzung von Geschmacks- oder Aromastoffen in der Mundhöhle.
15. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen wirkstoffhaltigen Zubereitung zur Applikation in der Mundhöhle oder zur transmukosalen Applikation, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:
- 30 (a) Bestimmung der Peroxidzahl eines jeden der für die Herstellung der Zubereitung gemäß Rezeptur vorgesehenen Formulierungsbestandteils;

(b) Auswahl der Formulierungsbestandteile in der Weise, daß die Summe der Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile höchstens 40 beträgt, wobei die Peroxidzahl eines jeden Formulierungsbestandteils entsprechend dem prozentualen Anteil dieses Bestandteils an der Zubereitung gewichtet wird;

(c) Herstellung einer Lösung, Dispersion oder Schmelze, welche die ausgewählten Formulierungsbestandteile sowie den/die freizusetzenden Wirkstoff(e) enthält;

(d) Beschichtung dieser Lösung, Dispersion oder Schmelze auf eine inerte Unterlage durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren und nachfolgende Trocknung oder Abkühlung, wodurch eine Filmschicht gebildet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe der Peroxidzahlen höchstens 15, vorzugsweise höchstens 5 beträgt.

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Formulierungsbestandteil im Anschluß an Schritt (a) einer Behandlung mit Reduktionsmittel(n) unterworfen wird, welche(s) geeignet ist/sind, den Peroxid-Gehalt zu vermindern.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Behandlung in der Weise durchgeführt wird, daß der Formulierungsbestandteil in einer alkoholischen Lösung, vorzugsweise in methanolischer oder ethanolischer Lösung, mit der wässrigen Lösung eines anorganischen Sulfitsalzes oder Hydrogensulfitsalzes, vorzugsweise mit Natriumsulfit oder Natriumhydrogensulfit, versetzt wird.

Zusammenfassung

- 5 Eine filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitung zur Applikation in der Mundhöhle oder zur transmukosalen Applikation, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Peroxid-Zahl aufweist, die höchstens 40 beträgt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.